

УДК 616.514-036.87-085:615.37

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2019.4.189327>

**Є.М. Дитятковська,
Ю.В. Бендецька,
І.А. Родкіна,
Н.О. Недогибченко**

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ЧАСТО РЕЦИДИВУЮЧОЇ КРОПИВ'ЯНКИ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра професійних хвороб та клінічної імунології
(зав. – д. мед. н., проф. К. Ю. Гашинова)
вул. Близня, 31, Дніпро, 49102, Україна
КЗ «Дніпровське клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги» ДМР
Алергологічне відділення
вул. Шмідта, 26, Дніпро, 49000, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Occupational Diseases and Clinical Immunology
Blyzhnia str., 31, Dnipro, 49102, Ukraine
e-mail: dsma@dsma.dp.ua
MI «Dnipro Clinical Association of Emergency Medicine» DCC
Allergy Department
Schmidta str., 26, Dnipro, 49000, Ukraine

Цитування: Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 4. С. 89-93

Cited: Medicni perspektivi. 2019;24(4):89-93

Ключові слова: хронічна кропив'янка, імуноглобуліни E, омалізумаб

Ключевые слова: хроническая крапивница, иммуноглобулины E, омализумаб

Key words: chronic urticaria, immunoglobulins E, omalizumab

Реферат. Современные подходы к лечению часто рецидивирующей крапивницы. Дитятковская Е.М., Бендецька Ю.В., Родкіна І.А., Недогибченко Н.А. В статье приведены обобщенные материалы по этиологии, патогенезе, классификации, клинических проявлениях и лечении хронической крапивницы. Проанализовано ведение пациентов с данной патологией в Днепровском аллергологическом центре. Для оценки показателей качества жизни использовался опросник SKINDEKS-29 (имеет три раздела: симптомы, эмоции и функции). Физические симптомы включают шесть пунктов: болезненность, жжение или покалывание, зуд, неприятные ощущения при контакте с водой, раздражение кожи, чувствительность. Эмоциональная сфера характеризуется такими десятью пунктами, как: обеспокоенность состоянием кожи, чувство подавленности, чувство стыда; беспокойство о том, что от кожного заболевания могут остаться рубцы; переживания об ухудшении состояния кожи; тревожное настроение; смущение, чувство униженности; раздражение по поводу состояния кожи; неприятие себя. Раздел «Функции» - имеет двенадцать пунктов: качество сна, работа и хобби, социальная активность, сексуальная жизнь; одиночество; усталость, нежелание выходить из дома, ограничение близости с другими людьми; сложность в осуществлении повседневной деятельности; сложность при проявлении чувств; препятствие создавать отношения с окружающими, ограничение тесного общения с родственниками. Также обследовали систему желудочно-кишечного тракта: фиброгастро-дуоденоскопия с определением *Helicobacter pylori*, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости, интенсивность клинической симптоматики определялась по шкале UAS7. Успешно прошли лечение пятнадцать больных (из них восемь женщин и семь мужчин) с помощью омализумаба. Средний возраст составлял $39,1 \pm 3,6$ года. Средний стаж заболевания у больных – $5,1 \pm 0,9$ года. Интенсивность симптомов определялась до лечения, после первой и второй инъекции Омализумаб. Уже после первой инъекции отмечали положительную динамику. Клинический эффект наступал через 72 часа. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программного продукта Statistica v.6.1®. (StatSoft, США). Включение омализумаба является эффективным методом лечения хронической крапивницы при отсутствии эффекта от антигистаминных препаратов.

Abstract. Current approaches to the treatment of frequently recurrent urticaria. Dytyatkovska E.M., Bendetska Yu.V., Rodkina I.A., Nedogibchenko N.A. The article presents summarized materials on etiology, pathogenesis, classification, clinical manifestations and treatment of chronic urticaria. The management of patients with this pathology at Dniprovsky Allergological Center was analyzed. For assessment of quality of life SKINDEKS-29 questionnaire was used. The questionnaire includes three sections: symptoms, emotions and functions. Physical symptoms include six points: tenderness, heartburn or tingling, itching unpleasant sensations when contacting with water, skin irritation, sensitivity. The emotional sphere is characterized by such ten points as: concern about the

condition of the skin; depression; feeling of shame; concern that scars can remain after skin disease; feelings about worsening of the skin; anxious mood; embarrassment, feeling of humiliation; skin irritation; rejection of oneself. "Features" section has twelve items: sleep quality; work and hobbies; social activity; sex life; solitude; fatigue; unwillingness to leave home; limiting intimacy with others; complexity in carrying out daily activities; difficulty in expressing feelings; obstruction to create relationships with others; limiting close communication with relatives. Gastrointestinal system was also examined: fibrogastroduodenoscopy with determination of *Helicobacter Pylori*, ultrasound diagnosis of abdominal organs, the intensity of clinical symptoms was determined on a UAS7 scale. Fifteen patients (including eight women and seven men) were successfully treated with omalizumab. The mean age was 39.1 ± 3.6 years. The average duration of the disease in patients was 5.1 ± 0.9 years. The intensity of symptoms was determined before treatment after the first and second injection of Omalizumab. After the first injection, there was a positive trend. The clinical effect occurred in seventy-two hours. Statistical processing of the study results was performed using Statistica v.6.1® software. (StatSoft, USA). The inclusion of omalizumab is an effective treatment for chronic urticaria in the absence of an effect from antihistamines.

На цей час частота хронічної кропив'янки продовжує стрімко зростати, з нею стикаються лікарі різних спеціальностей, а лікування при цьому не завжди буває ефективним [6]. При цьому вплив хронічної кропив'янки на життя пацієнта виявляється значно ширше і тяжче зовнішніх проявів на шкірі [5]. Хронічна кропив'янка призводить до тривожних і депресивних станів, проблем зі сном, зниження якості життя і працездатності [2].

У статті узагальнені матеріали власних клінічних спостережень щодо оптимізації лікування хронічної кропив'янки з використанням сучасних біологічних препаратів. Аналіз показав, що у хворих, госпіталізованих у стаціонар, серед нозології хронічна кропив'янка посідає 1 місце (30% від усіх госпіталізацій). На амбулаторному прийомі – посідає 2-е місце (28% від усіх звернень). Хронічна кропив'янка – це патологія, яка призводить до зниження працездатності та знижує якість життя хворого, що легко виявити, використовуючи опитувальник СКІНДЕКС-29 [7]. Кропив'янка має у своєму патогенезі алергологічний механізм (інсектна алергія, лікарська алергія, харчова алергія), може мати автоімунний механізм або супроводжувати інфекційне захворювання [3]. У 40% є ідіопатичною. Хронічна й ідіопатична кропив'янка, як правило, знижує якість життя. Тому експерти різних країн займаються вивченням різних методів для досягнення контролю над симптомами захворювання [6], при цьому піклуючись безпеку кожного пацієнта. При відсутності ефекту різних комбінацій антигістамінних препаратів варто включати в терапію омалізумаб або циклоспорин, або монтелукаст [8]. Використання монтелукасту, циклоспорину при додаванні до антигістамінних препаратів у результаті дає короточасний ефект [5]. Омалізумаб у нашій країні, за даними літератури, не використовувався.

Метою цього дослідження було вивчення ефективності омалізумабу (Ксолар) у хворих з часто рецидивуючою кропив'янкою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Під нашим спостереженням перебувало 15 хворих у віці від 18 до 67 років, серед них 8 жінок, 7 чоловіків. Середній вік становив $39,1 \pm 3,6$ року. Середній стаж захворювання у хворих – $5,1 \pm 0,9$ року.

Усім хворим інтенсивність клінічної симптоматики визначалася за шкалою UAS7:

0 – відсутність симптомів;

1 – слабо виражені;

2 – виражені;

3 – різко виражені.

Інтенсивність симптомів визначалася до лікування, після першої і другої ін'єкції омалізумабу.

Для оцінки якості життя використовувався опитувальник СКІНДЕКС-29 [7]. Опитувальник заповнювали усі хворі самостійно при первинному огляді. Структурний підрозділ СКІНДЕКС-29 [7], що складається з 29 питань, має три розділи: симптоми, емоції і функції. Фізичні симптоми включають 6 пунктів: хворобливість, печіння або поколювання, свербіж, неприємні відчуття при контакті з водою, подразнення шкіри, чутливість. Емоційна сфера характеризується такими десятима пунктами: стурбованість станом шкіри; почуття пригніченості; почуття сорому; занепокоєння про те, що від шкірного захворювання можуть залишитися рубці; переживання про погіршення стану шкіри; тривожний настрій; збентеження, почуття пригнобленості; роздратування з приводу стану шкіри; неприйняття себе. Розділ «Функції» – це 12 пунктів: якість сну; робота і хобі; соціальна активність; сексуальне життя; самотність; стомленість; небажання виходити з дому; обмеження близькості з іншими людьми; труднощі в здійсненні повсякденної діяльності; труднощі при прояві почуттів; перешкода створювати стосунки з оточуючими; обмеження тісного спілкування з родичами. Відповіді на питання оцінювалися за умовною п'ятибальною шкалою. Бали відповідають стану пацієнта на момент заповнення і представлені такими цифровими значеннями: 0 – ніколи, 25 – рідко, 50 – іноді, 75 – часто, 100 –

завжди. Чим більше набраних балів по кожному з розділів, тим нижча психологічна якість життя пацієнта. А загальна оцінка по розділах обчислю-

валася як середнє арифметичне за кількістю питань. Інтерпретація і категоризація розділів СКІНДЕКС-29 [7] представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

Інтерпретація і категоризація розділів СКІНДЕКС-29

Ступінь тяжкості	Розділи СКІНДЕКС-29			Загальний СКІНДЕКС-29
	емоції	функції	симптоми	
Слабка	0-23,9	0-20,9	0-38,9	0-24,9
Помірна	24-34,9	21-31,9	39-41,9	25-31,9
Тяжка	35-38,9	32-36,9	42-51,9	32-43,9
Дуже тяжка	≥ 39	≥ 37	≥ 52	≥ 44

Крім того, всім хворим проводилось обстеження шлунково-кишкового тракту: фіброгастро-дуоденоскопія з визначенням *Helicobacter pylori*, ультразвукова діагностика органів черевної порожнини, оскільки хронічна кропив'янка часто супроводжується патологією шлунково-кишкового тракту, а саме ГЕРХ, виразковою хворобою та хронічним дуоденітом.

Усім пацієнтам до призначеного лікування визначався рівень IgE в сироватці крові за твердофазним імуноферментним методом на тест-системах виробництва DRG (Німеччина) за допомогою анти-IgE- сироватки.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням програмного продукту Statistica v.6.1®. (StatSoft, США), серійний номер AGAR 909E415822FA. Середні показники представлені у вигляді середнього арифметичного і його помилки ($M \pm m$) або медіани і міжквартильного розмаху – Me (25-75 процентиля). Значущість відмінностей середніх оцінювали за критерієм Стюдента для залежних вибірок, відносних величин – за критерієм Пірсона χ^2 з поправкою Єйтса. Критичний рівень статистичної значущості відмінностей (p) приймався $<0,05$ [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх пацієнтів відзначалася виражена клінічна симптоматика до початку лікування, що відмічалася уртикарним генералізованим висипом (середня інтенсивність – 3,0 бала) з вираженим свербінням (у середньому $2,9 \pm 0,1$ бала), що значно погіршувало якість життя пацієнтів (опитувальник СКІНДЕКС-29) – $43,4 \pm 4,2$. Рівень загального IgE коливався від 23 МО/мл до 1800 МО/мл, медіана – 200 (79-714) МО/мл.

Після обстеження органів шлунково-кишкового тракту виявлені такі коморбідні стани:

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба;
- хронічний холецистит;
- дуоденіт.

У період захворювання до призначення досліджуваного препарату омалізумабу всім пацієнтам призначалися Н1 блокатори останньої генерації в стандартній дозі, при відсутності ефекту доза збільшувалася в 4 рази. Крім того, призначалася терапія виявлених супутніх захворювань шлунково-кишкового тракту за рекомендаціями гастроентеролога: ППП, прокінетики, ерадикація *Helicobacter pylori*.

Ефект на тлі 4-х кратної дози Н1 блокатора наступав на другий день прийому. Однак при зменшенні дози до стандартної знову з'являлися уртикарії, що супроводжувалися свербіжем шкірних покривів. Якість життя пацієнтів (опитувальник СКІНДЕКС-29) у середньому становила – $31,9 \pm 2,6$ бала.

Згідно з Європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування кропив'янки, ми призначили омалізумаб (Ксолар) 150 мг. Ефект після введення настав через 72 години.

Як видно з таблиці 2, після першої ін'єкції висип повністю зник тільки у 2 пацієнтів, але його інтенсивність скоротилася в середньому в 1,7 раза – з $2,9 \pm 0,1$ бала до $1,7 \pm 0,2$ бала ($p < 0,001$). Після другої ін'єкції кількість пацієнтів з симптомами висипу зменшилася вдвічі (з 15 до 8 пацієнтів; $p < 0,05$). При цьому висип переважно був слабо вираженим – $1,0 \pm 0,2$ бала в 5 пацієнтів і $2,0 \pm 0,2$ бала в 3. Після третьої ін'єкції незначні висипання залишилися тільки в 3 пацієнтів.

Таблиця 2

Динаміка інтенсивності висипу під впливом омалізумабу ($M \pm m$)

Показник	Період спостереження			
	до лікування	після 1 ін'єкції	після 2 ін'єкції	після 3 ін'єкції
Кількість пацієнтів з наявністю симптому, n/%	15/ 100	13/ 87	8/ 53 *	3/ 20 **
Середній бал вираженості симптому, $M \pm m$	2,9 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,2**	0,7 $\pm$ 0,2**	0,3 $\pm$ 0,2**

Примітки: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ в порівняно початковим станом.

Динаміка показників вираженості свербіння в пацієнтів з хронічною кропив'янкою під впливом омалізумабу була аналогічною (табл. 3).

Вже після першої ін'єкції препаратом відзначалося зниження інтенсивності проявів свербіж з 3 балів до 1,7 $\pm$ 0,2 бала ($p < 0,001$) і повне зникнення симптомів у половини пацієнтів після другої процедури.

Якість життя пацієнтів (опитувальник СКІНДЕКС-29) – 16,8 $\pm$ 1,2.

Слід зазначити, що нами не встановлено статистично значущої кореляції між рівнями загального IgE та динамікою клінічної симптоматики під впливом омалізумабу у хворих з хро-

нічною кропив'янкою - коефіцієнти кореляції Спірмена (r) не перевищували значення 0,27 ($p > 0,05$) при критичному значенні $r = 0,55$ при $p < 0,05$.

Ефективність повторних курсів терапії омалізумабом у пацієнтів з хронічною кропив'янкою підтверджує безпеку й ефективність цього методу лікування.

Сто відсотків пацієнтів досягають контролю симптомів хронічної спонтанної кропив'янки при повторному лікуванні, після того, як спочатку була хороша відповідь (пацієнти повідомляли про швидку й повну відповідь протягом перших 4 тижнів після ін'єкції омалізумабу і в перші дні повторного лікування).

Таблиця 3

Динаміка інтенсивності свербіж під впливом омалізумабу в пацієнтів із хронічною кропив'янкою

Показник	Період спостереження			
	до лікування	після 1 ін'єкції	після 2 ін'єкції	після 3 ін'єкції
Кількість пацієнтів з наявністю симптому, n/%	15/100	13/87	8/53 *	2/13**
Середній бал вираженості симптому, $M \pm m$	3,0 $\pm$ 0,0	1,7 $\pm$ 0,2**	0,7 $\pm$ 0,2**	0,2 $\pm$ 0,1**

Примітки: * – $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ порівняно з початковим станом.

ВИСНОВКИ

1. Включення омалізумабу є ефективним методом лікування хронічної кропив'янки при відсутності ефекту від антигістамінних препаратів.

2. Рівень загального IgE не є критерієм для обов'язкового призначення омалізумабу пацієнтам з хронічною кропив'янкою.

3. Призначення омалізумабу було ефективним у хворих з часто рецидивуючою кропив'янкою, в яких загальний IgE був у межах вікової норми.

4. Призначення омалізумабу – перспективний метод лікування тяжкої кропив'янки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных. Киев: Мед-информ, 2018. 579 с.

2. Global atlas of allergy / A. A. Cezmi et al. Eur. Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. P. 206-211.

3. Omalizumab Retreatment of Patients with Chronic Idiopathic Urticaria/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) Following Return of Symptoms: Primary Results of the OPTIMA Study / G. Sussman et al. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2017. Vol. 1. No. 3.1. P. 127. DOI: <https://doi.org/10.25251/skin.1.suppl.126>
4. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria / M. Metz et al. *JAMA Dermatology*. 2014. Vol. 150. No. 3. P. 288-290. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8705>
5. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update / T. Zuberbier et al. *Allergy*. 2018. Vol. 73. P. 1393-1414.
6. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO urticaria guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update / T. Zuberbier et al. *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 868-887. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12313>
7. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria / M. Maurer et al. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018. Vol. 141. P. 1138-1139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.018>
8. Türk M., Yılmaz İ., Bahçecioğlu S. N. Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients. *Allergology International*. 2018. Vol. 67, No. 1. P. 85-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.05.003>

REFERENCES

1. Antomonov MYu. [Mathematical processing and analysis of biomedical data]. Kyiv: Medinform. 2018;579. Russian.
2. Cezmi AA, Agache I, Abdel-Gadir A. [Global atlas of allergy]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014;206-11.
3. Sussman G, Hébert J, Gulliver W. [Omalizumab Retreatment of Patients with Chronic Idiopathic Urticaria/Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) Following Return of Symptoms: Primary Results of the OPTIMA Study]. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*. 2017;1(3.1):127. doi: <https://doi.org/10.25251/skin.1.suppl.126>
4. Metz M, Ohanian T, Church MK. [Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria]. *JAMA Dermatology*. 2014;150(3):288-90. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8705>
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. [The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update]. *Allergy*. 2018;73:1393-414.
6. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. [The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO urticaria guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update]. *Allergy*. 2014;69:868-87. doi: <https://doi.org/10.1111/all.12313>
7. Maurer M, Kaplan A, Rosén K. [The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;141:1138-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.018>
8. Türk M, Yılmaz İ, Bahçecioğlu SN. [Treatment and retreatment with omalizumab in chronic spontaneous urticaria: Real life experience with twenty-five patients]. *Allergology International*. 2018;67(1):85-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.05.003>

Стаття надійшла до редакції
25.09.2019

